

Aus dem Kinderspital Basel
Direktor: Prof. Dr. A. Hottinger

**Spätkomplikationen und Todesursachen
beim Diabetes mellitus
mit Krankheitsbeginn im Kindesalter**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Ulrich Baumgartner

von Langnau (BE) und Basel

Bern 1958

DRUCK: HALLWAG BERN

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. A. Hottinger
Tag der Promotion: 21. Dezember 1957

Erschienen in der Zeitschrift

PRAXIS, Schweiz. Rundschau für Medizin, 25, 597, 1958



Spätkomplikationen und Todesursachen beim Diabetes mellitus mit Krankheitsbeginn im Kindesalter

Von *Ulrich Baumgartner*

Die Prognose des Diabetes mellitus

In den letzten Jahren hat sich die Prognose des kindlichen Diabetes mellitus (D. m.) ganz wesentlich geändert. Vor der Einführung der Insulintherapie im Jahre 1922 führte die Zuckerkrankheit bei Kindern in kurzer Zeit zum Tode an diabetischem Coma. Heute vermögen sich diese Kranken über Jahre am Leben zu erhalten. Sie gedeihen wie ihre gesunden Altersgenossen, und sie brauchen sich in den Lebensgewohnheiten kaum einzuschränken.

Lawrence (1) berechnete 1953 an Hand einer grossen Statistik die durchschnittliche Lebensdauer von diabetischen Kindern unter 10 Jahren. Er gibt für die Vorinsulinzeit eine Zahl von 1,3 Jahren an, gegenüber einer heutigen Ueberlebensdauer von 18,8 Jahren.

Wir müssen also feststellen, dass wir mit den heutigen Therapiemöglichkeiten die früh auftretenden Komplikationen beherrschen können. Nicht so optimistisch kann man über die Folgezustände urteilen. Es ist nämlich nicht nur eine zeitliche, sondern auch eine ursächliche Aenderung in der Diabetesmortalität eingetreten. Heute sind es vorwiegend vaskulär-degenerative Schäden, die die Gesundheit des Diabetikers in Frage stellen. Einige Zahlen aus der Klinik von *Joslin*, Boston, vermögen das zu illustrieren (2).

Es wird bei 12 281 Diabetikern (Erwachsenen und Kindern) die Häufigkeit von Todesfällen an primärem diabetischem Coma und arteriosklerotischen Krankheiten miteinander verglichen.

	1898— 1914	1914— 1922	1922— 1936	1937— 1943	1944— 1951
Tod an primärem diabetischem Coma	63,8	41,5	8,3	2,9	1,8 %
Tod an Arteriosklerose (z. B. Coronarsklerose, Nephropathien)	17,5	24,3	54,0	65,3	70,2 %

Es lässt sich also sagen, dass zu Anfang des Jahrhunderts $\frac{2}{3}$ dieser Kranken an hyperglykämischem Coma zugrunde gingen, währenddem heute $\frac{2}{3}$ an Gefässerkrankungen sterben.

Damit hat sich auch der Gesichtspunkt der Therapiebeurteilung geändert. Es sind neben den akuten Störungen des Stoffwechsels, die den Diabetes zu einem therapeutischen Problem machen, ebenso sehr die schwerwiegenden Folgezustände, die die Aufmerksamkeit auf sich lenken. Daraus ergibt sich, dass wir neben einer guten Frühbehandlung versuchen müssen, die Spätkomplikationen der Zuckerkrankheit zu verhüten oder doch den Zeitpunkt ihres Auftretens hinauszuschieben, wenn wir das Los der diabeteskranken Kinder weiter verbessern möchten.

Die Aetiologie der diabetischen Stoffwechselstörung

1889 entdeckten *v. Mering* und *Minkowski*, dass die Exstirpation des Pankreas beim Hund D. m. erzeugt. 1921 gelang es *Banting* und *Best*, aus den Inselzellen des Pankreas einen Insulinextrakt herzustellen. Das Insulin vermochte den diabetischen Stoffwechsel zu normalisieren.

1930 wurde durch *Houssay* und *Biasotti* ein pankreasloser Hund hypophysektomiert. Das Tier verlor dabei seinen Diabetes. So wurde ein diabetogener Faktor in der Hypophyse entdeckt.

Damit wurde schon festgestellt, dass die Ursache des Diabetes nicht ausschliesslich in einer Hypofunktion des Inselapparates besteht. Weiter wurde auch aufgedeckt, dass die Veränderungen der Langerhansschen Inseln bei der Zuckerkrankheit nicht primär vorhanden sind, sondern dass sie eine Folge der Erkrankung darstellen (3).

Bei Diabetikern fanden Gomori und Ferner in den Betazellen der Langerhansschen Inseln Granulaverlust und später hydropische Degeneration. Die gleiche Beobachtung konnte man bei verschiedenen experimentellen Versuchen machen:

1. beim Sandmeierdiabetes (subtotale Pankreatektomie);
2. beim Young-Diabetes (Zufuhr von diabetogenem HVL-Hormon);
3. beim Lukens-Diabetes (intraperitoneale Glukosezufuhr).

Die beschriebenen Veränderungen konnten verhindert werden bei gleichzeitiger Insulinzufuhr.

Eine weitere Stütze dafür, dass die inkretorische Pankreasinsuffizienz nicht die einzige Ursache des D. m. sein kann, stellten die Patienten dar, bei denen wegen Pankreascarcinom das Pankreas total entfernt wurde. Es resultierte bei ihnen bloss eine leichte Störung des Kohlehydratstoffwechsels, die sich mit 20—40 E Insulin kompensieren liess.

So wird heute der Diabetes mellitus als Aeusserung einer gestörten *Hormonregulation* angesehen.

Das Balancement zwischen Stoffen, die den Blutzucker senken (Insulin) und erhöhen (somatotropes Hormon, Glukokortikoide, Adrenalin, Thyreoideahormon, Glukagon) ist nicht ausgeglichen (Wernly [3]).

Man kann vermuten, dass bei D. m. schliesslich fermentative Fehlleistungen des Organismus mitspielen. Die Amerikaner Stetten, Price et al. (4) fanden bei D. m. eine gestörte Umwandlung von Glukose-Phosphorsäure-Estern in Fruktose-Phosphorsäure-Ester. Ob die Isomerase, die diesen Prozess katalysiert, einer hormonalen Aktivierung bedarf, ist noch nicht geklärt.

Dadurch, dass die Aetiologie nicht mehr ausschliesslich durch den Ausfall eines einzigen Stoffes, des Insulins, begründet wird, kompliziert sich naturgemäss auch die Frage nach der Ursache der diabetischen Spätkomplikationen.

Die Spätkomplikationen des Diabetes mellitus

Lundbaek (3) definierte den Begriff des «long term diabetic syndrome» als eine Gefässkrankheit. Diese manifestiere sich besonders an Augen, Nieren, Herz und unteren Extremitäten. Morphologisch-anatomisch sei sie nur am Auge und an der Niere für Diabetes spezifisch ausgebildet. Damit trifft Lund-

baek eine Abgrenzung gegen andere Folgekrankheiten, die ebenfalls gehäuft auftreten. Wir möchten davon erwähnen: die vermehrte Anfälligkeit und verminderte Resistenz gegen Infekte aller Art (Tuberkulose, Pyelonephritiden mit Papillennekrosen, Furunkulose usw.), Häufung von Aborten bei zuckerkranken Frauen, dystope Cholesterinablagerungen, Polyneuritiden und das beim Kind vorkommende seltene Syndrom von *Mauriac* (5). Wir werden uns in erster Linie mit der von *Lundbaek* zusammengefassten Gruppe der Angiopathien befassen.

a) Pathologische Anatomie der diabetischen Angiopathien

1. Die diabetische Retinopathie

Von amerikanischen Autoren (6, 7) wurde die Morphologie der diabetischen Retinopathie eingehend beschrieben. Schon *Nettleship* hat sie 1877 richtig definiert, doch geriet seine Arbeit bis zur Wiederentdeckung der typischen kapillären Aneurysmen durch *Ballantyne* und *Loewenstein* (1943) in Vergessenheit. *Becker* (6) schildert das pathologisch-anatomische Bild an Hand von präparierten und speziell injizierten Retinae:

Man findet kleine sackförmige Aneurysmen der Kapillaren. Die ausgestülpte Wand ist bisweilen dünn, häufig ist sie aber schalenförmig durch hyalines Material umschlossen. Man trifft die Mikroaneurysmen meist in tieferen Kapillarschichten. In der Umgebung dieser Aneurysmen findet man Exsudate und Blutungen, die sich, wenigstens zum Teil, durch Diapedese erklären lassen. In fortgeschrittenen Stadien sieht man die Anordnung der Kapillaren verzogen, und Reiser von Kapillaren wachsen gegen die *Lamina vitrea*. Die Mikroaneurysmen kommen nicht nur bei Diabetes vor, sondern auch bei Leiden wie maligne Hypertonie, *Perniciosa* usw. Die Gesamtheit der geschilderten Erscheinungen soll jedoch absolut typisch sein.

Das Bild der Gefäßveränderungen an der Retina ist dem Befund beim *Kimmelstiel-Wilson-Syndrom* ausserordentlich ähnlich. Die interkapillären hyalinen Knötchen bei der Nierenläsion nach *Kimmelstiel* und *Wilson* und das Wandhyalin retinaler Kapillaren zeigen auch histochemisch und färberisch keine Differenz (7).

Bemerkenswert ist, dass die charakteristischen diabetischen Läsionen an Auge und Niere auch ohne maligne Hypertonie und generalisierte Arteriosklerose gefunden werden. Sie stellen somit ein Krankheitsbild *sui generis* dar (7).

2. Die diabetische Nephropathie

Kimmelstiel und *Wilson* berichteten 1936 über Nierenveränderungen, die im Verlauf eines Diabetes aufgetreten waren. Das Krankheitsbild wurde vorerst nur bei älteren Patienten beobachtet, bei Leuten über 40 Jahren. *Fanconi* (9) publizierte mehrere Fälle von diabetischer Nephropathie bei jungen Leuten, bei denen die Krankheit mit 15—28 Jahren begann. Vor dem Auftreten der Nephrosklerose konnte *Fanconi* ein prä nephrotisches und ein nephrotisches Stadium sehen.

Spühler und *Zollinger* (8) beschrieben die Krankheit als «diabetische Glomerulosklerose». Es handelt sich um eine Hyalinisierung der Glomerula, die vom Bindegewebe der Glomerulakapillaren ausgeht. Im weiteren tritt eine hyaline Verdickung der Basalmembranen der Glomerulaschlingen ein. Die Autoren charakterisieren die diabetische Angiopathie als Veränderungen an den homogenen Membranen der Organe, z. B. an der Basalmembran der Tubuli, an der Grenzhaute der Arteriolen. Das gleiche Verhalten stellten sie an der Retina fest. *Spühler* und *Zollinger* kommen somit, wie *Becker* und *Friedenwald* (6, 7), zum Schluss, dass die diabetische Nephropathie und Retinopathie eine gemeinsame morphologische Grundlage haben.

b) Diskussion der Aetiologie diabetischer Angiopathien

Klinische Befunde und Tierversuche lassen einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten diabetischer Gefässerkrankungen mit der Funktion des adreno-corticalen Systems vermuten.

Becker (6) konnte bei alloxandiabetischen Kaninchen, denen er ACTH verabreichte, Augenveränderungen auslösen, die autoptisch Frühstadien der menschlichen Retinopathie entsprachen. Die Kaninchen wiesen gleichzeitig Nierenveränderungen auf wie beim *Kimmelstiel-Wilson-Syndrom*.

Friedenwald (7) stellte die Arbeitshypothese auf, ein Diabetes mellitus könne sensibilisierend wirken für Gefäßverän-

derungen durch Corticosteroide. Er fand keine Gefäßläsionen bei Tieren, die nur einen Alloxandibabetes hatten, oder die nur mit ACTH und Cortison behandelt wurden. Bei der Kombination von Alloxandibabetes mit Injektion von ACTH und Cortison waren jedoch an Augen und Nieren kapilläre Aneurysmen zu finden.

Der Däne *Poulsen* (10) berichtete 1952 einen Fall von D. m., der an *M. Simmonds* erkrankte. Es besserten sich auch die Glykosurie und die Retinopathie. *Green et al.* (11) entfernten einer zuckerkranken 28jährigen Frau mit schwerer maligner Hypertonie und diabetischer Retinopathie beide Nebennieren. Es trat nach der Operation eine Heilung der Diabeteskomplikationen ein.

Retinalläsionen mit kleinen Aneurysmen wurden bei 2 Patienten beobachtet, die wegen *M. Boeck* eine ACTH-Therapie erhielten. Nach Absetzen des Medikamentes erfolgte eine Regression der Veränderungen (6).

In der Schwangerschaft traten diabetische Retinopathien auf, die nach der Entbindung ausheilten (*Lawrence* [6]).

Es wurden an diabetischen Patienten mit und ohne Retinopathie *Thorn-Tests* durchgeführt (*Hoover* [6]). Die Patienten mit Retinaveränderungen wiesen ein normales Resultat auf, während bei denjenigen ohne Augenkomplikationen der Test negativ oder pathologisch ausfiel.

Es scheint also, dass eine Hypofunktion des NNR-Systems einen gewissen Schutz vor retinalen Komplikationen darstellt. Andererseits ist *Becker* (6) der Ansicht, dass die vermehrte Ausschüttung von ACTH als Stress-Reaktion während der Schwangerschaft, bei Infekten und im Verlauf von schlecht überwachtem Diabetes, das Auftreten von diabetischen Retinopathien begünstigt. Diese Meinung wird auch von *Muri* (12) geäußert. Er weist ferner darauf hin, dass Hypoglykämien einen starken Stress für die NNR bedeuten.

Noch weitere Momente gibt *Fanconi* (9) als Ursache der Nephropathien an, die er nach Einführung seiner eiweissarmen Früchte- und Gemüsediat beobachtete. Er hält die Eiweissarmut dieser Kost und die damit verbundene Ueberfütterung mit Fett als dafür verantwortlich. Der Eiweissmangel soll das Auftreten des nephrotischen Initialstadiums ausgelöst und die fettreiche Nahrung soll die Gefäßläsionen begünstigt haben.

Diese Erkenntnis hat dazu geführt, dass *Fanconi* 1947 die Rohkostdiät durch eine KH-arme Normalkost ersetzt hat.

c) *Das zeitliche Auftreten des diabetischen Spätsyndroms*

Die Ausbildung der Spätschäden benötigt ein gewisses Intervall vom Zeitpunkt der Manifestierung des Diabetes an. *Jokipii* (13) stellte fest, dass die vaskulären Schäden im allgemeinen nicht vor 8 Jahren Krankheitsdauer auftreten. Meistens lasse sich als erstes Symptom eine Retinopathie beobachten. Bei *Fanconis* (9) Patienten wurde der Beginn der Nephropathien nach 4—16 Jahren (durchschnittlich 10 Jahren) Krankheitsdauer gefunden. *Constam* (2) traf bei seinen Erhebungen Komplikationen nach 8—20 Jahren Dauer des D. m. *Wilson* (14) beobachtete die Spätkrankheit erst 15 Jahre nach Ausbruch des D. m.

d) *Gibt es eine Prophylaxe der diabetischen Angiopathien?*

Man ist sich einig, dass bei der Analyse grösserer Gruppen von Kranken die Häufigkeit vaskulärer Komplikationen mit fortdauernder Krankheit zunimmt (*Constam*, *Larsson*, *Wilson*, *Joslin* [2, 17, 14, 15]). Ein Zusammenhang mit der Schwere des Diabetes wird negiert, d. h. es besteht kein Zusammenhang mit der Grösse der täglichen Insulindosis (*Constam*, *Keiding* [2, 16]). *Joslin*, *Keiding* und *Constam* (15, 16, 2) haben an Hand grosser Statistiken übereinstimmend gefunden, dass der Prozentsatz der diabetischen Spätkomplikationen von der Güte der Behandlung und Ueberwachung der Kranken abhängig ist. Sie stellten fest, dass Komplikationen häufiger und in schwererem Ausmass bei Patienten aufgetreten sind, deren Diabetes schlecht kontrolliert wurde und die sich nicht an strenge Diätrestriktion gehalten haben.

Joslin (15) publizierte eine Gruppe von 23 Diabetikern, die nach 25 Jahren frei von Folgekrankheiten waren. Es handelte sich dabei um Leute, die sich sehr gut kontrollieren liessen, die selbst häufig (mehrmals täglich) den Urin auf Zucker prüften und die sich an eine streng berechnete Diät (Kohlenhydratmenge um 200 g/Tag) hielten.

Es ist zu bemerken, dass alle diese Patienten aus der Serie von *Joslin* in ausserordentlich günstigen wirtschaftlichen Verhältnissen standen. So gesteht auch *Joslin* selbst (17), dass ein

Unterschied bestehe in der Häufigkeit von Komplikationen bei Patienten der Krankenkassen und bei Privatpatienten.

Entgegen dieser Ansicht wurde von *Larsson* und *Muri* (17, 12) statistisch festgestellt, dass sich bei Patienten mit einer «freien Ernährung» und bei weniger intensiver Kontrolle Diabetesfolgen nicht in vermehrter Zahl, gegenüber den oben angegebenen Erhebungen, einstellten. *Muri* bezweifelt daher auch, ob mit der Bürde, die die strenge Ueberwachung für einen Patienten bedeutet, überhaupt bessere Spätresultate erreicht werden können. *Keiding* (16) jedoch ist der Ansicht, die diabetische Spätkrankheit bei gut kontrollierten Patienten sei verhütbar, denn auch die sogenannt gute Kontrolle gewähre noch immer nicht eine optimale Stoffwechsellage für jeden Moment des Krankseins.

Das Ziel ist demnach, den diabetischen Metabolismus mit den kleinstmöglichen Abweichungen von der Norm einzustellen. Andererseits stellt sich das schwierigere Problem, diese Normallage auch unter den wechselnden Bedingungen des täglichen Lebens immerzu konstant zu erhalten.

Diät in der Diabetestherapie

Vor der Einführung des Insulins liess sich der fatale Verlauf des Diabetes hauptsächlich durch Wahl einer geeigneten Kost einschränken. Fastenkuren wurden schon von *Paracelsus* empfohlen. Der Engländer *J. Rollo* (um 1790) sah Erfolge durch Fleischdiät. *Bouchardat* beobachtete während der Belagerung von Paris infolge der zwangsmässigen Nahrungseinschränkung Besserung der Krankheit (*Meindl* [18]).

Auch seit dem Einsetzen der Insulintherapie wird die Frage nach der zweckmässigsten Ernährung des Diabetikers weiter diskutiert. Fast jeder Therapeut, auch wenn er sich einer gewissen Richtung der Behandlungsmethode angeschlossen hat, schuf eine persönlich modifizierte Kostform. Immerhin lassen sich deutlich 2 Exponenten abgrenzen. Auf der einen Seite ist es *Joslin* (15), der behauptet, eine auf lange Sicht gute Therapie sei nur an Hand einer genau berechneten und abgewogenen Kost möglich. Diese Nahrung ist praktisch so zusammengesetzt, dass die Menge des Eiweisses durch den physiologischen Bedarf gegeben ist, dass die Kohlenhydrate eingeschränkt werden (beim Erwachsenen um 200 g täglich,

beim Kind 50 % des Kalorienbedarfes) und dass der restliche Kalorienbedarf durch Fett gedeckt wird.

Andererseits hat *Stolte* 1931 (19) eine freie Ernährung diabetischer Kinder propagiert, die dem Bedarf des wachsenden Organismus und den Verhältnissen bei jungen Patienten besser entspreche. Die Frühresultate waren bei beiden Ernährungsformen gut. *Lichtenstein* (20) behauptete, dass diabetische Kinder bei freier Diät die gleichen Längen- und Gewichtsziffern aufwiesen wie gesunde. Ferner fand er (21), dass auch bei freier Kostwahl, nach einer Adaptationszeit des Kindes, ein gewisses Gleichgewicht in der Aufnahme der einzelnen Nahrungsmittel hergestellt wird. Es würden pro Tag und pro Kilo Körpergewicht konsumiert: 6—7 g Kohlenhydrate (ca. 30 Cal), 2—3 g Eiweiss (ca. 10 Cal), 2,5—3,5 g Fett (ca. 30 Cal). Entgegen einer allgemeinen Ansicht zeigt sich damit, dass auch bei freier Diät sich eine ausgeglichene Nahrungszufuhr einstellt, mit ca. 45 % Kohlenhydrat, ca. 15 % Eiweiss und ca. 40 % Fett. *White* gibt in der *Joslingschen* Monographie (22) ein Schema für abgewogene Nahrung mit einer Zusammensetzung von 50 % Kohlenhydraten, 15 % Eiweiss und 35 % Fett.

Auch wenn der Vergleich approximativ ist, so zeigt er doch, dass sich bei freier Diät gleichfalls eine gewisse «Selbstregulation» in der Nahrungszufuhr einstellt. In früheren Krankheitsstadien haben beide Kostformen gute Resultate gezeigt (*White*, *Lichtenstein*, *Söderling* [15, 20, 23]). Dazu ist zu bemerken, dass diejenigen Autoren, deren Patienten am längsten von vaskulären Spätkomplikationen verschont wurden, ausschliesslich eine Kost mit abgemessenen Kohlenhydraten bei gleichzeitig sorgfältigster Ueberwachung des Stoffwechsels und des Allgemeinzustandes fordern (2, 14, 15, 16). Die Exponenten der freien Kostform, auch für erwachsene Diabetiker (12, 17), vermochten bisher nicht ebenso überzeugende Resultate zu zeigen.

Sicher sind die Faktoren Ernährung und Ueberwachung nicht ausschliesslich beteiligt am Späterfolg der Behandlung. Das illustrieren als Ausnahmefälle zwei schlecht kontrollierte Diabetiker *Constans* (2), die auch nach 20 Jahren D. m. komplikationslos geblieben sind.

Der endgültige Entscheid in dieser Diskussion wird wohl erst an Hand noch grösserer Statistiken zu fällen sein, wenn auch die bisherigen Indizien auf die Richtigkeit der *Joslin*-schen Anschauungen hinweisen.

Die Behandlung des Diabetes mellitus 1936—1950 am Kinderspital Basel

Alle Patienten unserer Nachuntersuchung wurden zwischen 1936 und 1950 im Kinderspital Basel (Ksp. B.) einmal oder mehrmals klinisch behandelt. Zum grösseren Teil erfolgte die Hospitalisation zur Einstellung, zum anderen Teil wegen Coma oder sonstigen Komplikationen und Erkrankungen. Die meisten Patienten wurden nach der Spitalentlassung durch die Poliklinik des Ksp. B. kontrolliert, oder sie wurden doch sporadisch zur Untersuchung von Urin- und Blutzucker durch den Hausarzt zugewiesen.

Somit ergibt sich der Vorteil, dass die Therapie im Beginn der Krankheit — im allgemeinen bis nach der Pubertät — bei unseren Patienten durchaus einheitlich war.

1. Die Ernährung

Alle Patienten wurden im Kindesalter nach den Grundsätzen der freien Kost ernährt. Man ging dabei so vor, dass bei der Einstellung zuerst eine vegetabile Nahrung mit vorwiegend Früchten, Milch, Eiern und Haferflocken gegeben wurde. Unter Beobachtung des klinischen Verlaufes und täglicher Kontrolle des Urinzuckers in 3 Portionen wurde stufenweise auf eine gemischte Normalkost übergegangen. Es galt, beim Aufbau der freien Diät das folgende Ziel zu erreichen:

1. Genügende und substantiell vollwertige Nahrungszufuhr, um eine normale Entwicklung und subjektives Wohlbefinden zu erreichen.

2. Möglichst weitgehende Anpassung an den Familientisch, in der Annahme, dass bei grösseren Abweichungen von der Kost des Gesunden in vielen Fällen eine disziplinierte Ernährung illusorisch wird.

3. Verhütung von Exzessen in der Kohlenhydratzufuhr durch Einschränkung von Süssigkeiten, wie z. B. Schokolade, Crème. Dazu ist zu bemerken, dass die Insulinmenge schon in der Klinik auf eine relativ kohlenhydratreiche Kost von 190—310 g pro Tag ausgerichtet wurde. So konnte man erwar-

ten, dass auch zu Hause keine grossen Schwankungen im Stoffwechsel eintreten würden. Weiterhin wurde den Eltern eine Vorschrift mitgegeben, in welcher die individuell ermittelte Zahl der Mahlzeiten und in einfachster Weise die Speisearten und -quantitäten aufgezeichnet wurden. Man liess bei dieser Ernährungsart eine Glukosurie von ca. 20 g pro Tag und Nüchternblutzuckerwerte von 105—220 mg⁰/₀ zu. Das Belassen einer relativen Hyperglykämie stellt klinisch einen Sicherheitsfaktor gegenüber der labilen Stoffwechsellage des juvenilen Diabetikers dar. Es ist klar, dass das Absinken der Blutzuckerkonzentration um einige mg ⁰/₀ bei einem tiefen Blutzuckerwert viel rascher zum Coma führt, als es eine gleich starke Abweichung nach oben tun würde. Das heisst also, man erhöht die Toleranz gegen hypoglykämische Zustände, ohne dass man gleichzeitig die Gefahr von vermehrtem acidotischem Coma in Kauf zu nehmen braucht.

Wir müssen uns allerdings fragen, ob dieser aktuelle Vorteil der Forderung nach einem möglichst normalisierten Stoffwechsel wirklich gerecht wird. Es ist denkbar, dass die dauernde Abweichung, die sich darin manifestiert, doch die Ausbildung von Spätkomplikationen erleichtern könnte.

2. Die Insulinmedikation

Es wurden im überprüften Zeitraum von 15 Jahren ausschliesslich 2 Insulintypen verwendet. Einmal war es das Präparat Iloglandol als rasch wirkendes Insulin. Als Depotpräparat dagegen wurde Protamin-Zink-Insulin verwendet (PZI). Die initiale Einstellung erfolgte durchwegs mit Iloglandol. Die Erhaltungsdosis wurde in weitaus den meisten Fällen als eine Injektion PZI pro Tag am frühen Morgen verabreicht. Das Präparat vom Typus des Alt-Insulins brauchte man nur dann als Dauertherapie, wenn bei der Verwendung von PZI regelmässig hypoglykämische Zustände eintraten.

Die Dosierung wurde nach den oben beschriebenen Prinzipien ermittelt. Die tägliche Insulindosis betrug im Durchschnitt bei den behandelten Patienten 44 E pro Tag. Die individuellen Erhaltungsdosen lagen zwischen 6 und 110 E im Tag.

Eigene Kasuistik

Von 1936—1950 sind im Ksp. B. 45 Kinder wegen D. m. behandelt worden. Wir haben uns Rechenschaft gegeben, wie

sich seither ihre Krankheit entwickelt hat, insbesondere welche Komplikationen sich zu ihrer Grundkrankheit eingestellt haben.

Von diesen 45 Patienten sind 13 gestorben, 10 haben sich unserer Kontrolle entzogen, die restlichen 22 haben wir nach einer Krankheitsdauer von mehr als 7 Jahren auf die Folgen des D. m. untersuchen können.

Todesfälle

Von den beobachteten 45 Patienten, die 1936—1950 behandelt wurden, sind bis Juni 1957 13 gestorben (Tabelle 1). Wir haben an Hand der Krankengeschichten des Kinderspitals, der Medizinischen Klinik sowie auf Grund von Sektionsberichten und Angaben der Hausärzte und Angehörigen die Todesursachen dieser Fälle zusammengestellt. Auf diese Art konnten wir katamnestisch die Fälle von 8 weiblichen und 3 männlichen Patienten überprüfen. Bei 2 weiblichen Patienten kennen wir die Todesursache nicht.

Sämtliche Patienten hatten eine freie Diät beibehalten, auch diejenigen, die das Erwachsenenalter erreichten. Die individuell benötigten Insulindosen lagen zwischen 10 und 100 E pro Tag (im Durchschnitt 59 E). Mit einer Ausnahme wurden Depotinsuline verwendet, einzig die Kranke Nr. 6 mit schwerer Lungenphthase hatte 3 Injektionen zu 32 E Alt-Insulin nötig.

Die Diabetesdauer betrug $1\frac{1}{2}$ —20 Jahre (0—10 Jahre: 4 Patienten, 10—15 Jahre: 6 Patienten, 15 Jahre: 3 Patienten). Die Krankheit hatte in einem Alter von $1\frac{1}{2}$ — $12\frac{1}{2}$ Jahren (im Durchschnitt $7\frac{3}{4}$ Jahre) begonnen.

Sechs der Patienten sind an einem diabetischen Coma, 2 an Urämie bei *Kimmelstiel-Wilson-Syndrom* gestorben. In je einem Fall war die Todesursache Lungenödem bei diabetischer Niereninsuffizienz, Hämoptoe bei Lungentuberkulose, Coma hepaticum bei Serumhepatitis. (Siehe Tabelle 1.)

Alle Patienten sind an Leiden, die mit dem D. m. in Zusammenhang stehen, gestorben. Wir können dabei deutlich 2 Gruppen unterscheiden: Todesfälle an Coma und bei späteren Komplikationen. Eine ausgesprochene Häufung der Todesfälle an Coma liegt bei den jüngeren Patienten, zugleich bei denen mit kürzerer Diabetesdauer. Nur eine 21jährige Patientin (Nr. 9), die während 14 Jahren an Diabetes litt und die als

Tabelle 1
Todesfälle und Todesursachen

Nummer	Name	Geschlecht	Insulin	0	5	10	15	20	25	30 Jahre	Todesursache
1	K. R.	w.	PZI 32 E/1 Inj.								Coma diabeticum
2	B. H.	w.	PZI 10 E/1 Inj.								
3	S. D.	w.	PZI 54 E/1 Inj.								
4	M. H.	m.	PZI 48 E/1 Inj.								Coma diabeticum
5	G. S.	w.	PZI 20 E/2 Inj.								Coma diabeticum
6	B. G.	w.	alt I 100 E/ 3 Inj.								Tbc pulmonum
7	S. M.	m.	PZI 76 E/1 Inj.								Urämie bei K.-Wilson-S.
8	T. S.	w.	PZI 80 E/1 Inj.								?
9	I. S.	w.	PZI 100 E/1 Inj.								Coma diabeticum
10	R. M.	w.	PZI 80 E/1 Inj.								?
11	S. E.	w.	PZI 48 E/1 Inj.								Urämie bei K.-Wilson-S.
12	W.-M. M.	w.	DiI 60 E/1 Inj.								Coma hepaticum bei Hepatitis
13	Z. F.	m.	PZI 50 E/1 Inj.								Lungenödem bei K.-Wilson-S.

Legende: — Diabetesdauer, Endpunkte: Krankheitsbeginn und Tod.

H₁ Leichte Hypertonie > 140/90 mm Hg

H₂ schwere Hypertonie > 160/110 mm Hg

N₁ Albuminurie

N₂ Nephropathie mit klinischen Insuffizienzzeichen

M Syndrome de Mauriac

R₁ leichte Retinopathie: Aneurysmen, Mikroblutungen

R₂ schwere Retinopathie: ausgedehnte Blutungen, Degenerationsherde

TB₁ tuberkulöser Primärkomplex, aktiv

TB₂ cavernöse Lungen-Tbc

schwere Psychopathin mit ganz undisziplinierten Ernährungsgewohnheiten geschildert wird, starb ebenfalls im Coma. Doch zeichnete sich bei ihr schon das Spätsyndrom der Zuckerkrankheit ab.

Die Spätkrankheit war bei allen 5 Patienten, die nach mehr als 12 Krankheitsjahren starben, nachzuweisen. In 3 Fällen (7, 11, 13) war der Tod unmittelbar darauf zurückzuführen. Bei Fall 12 lag eine Resistenzverminderung durch die Nephropathie (Dysproteinämie: Gesamteiweiss 5,2 g, Albumin/Globulinquotient 1,3) schon vor Ausbruch der Hepatitis vor. Diese Frau hatte 4 Monate vor dem Exitus durch Sectio am Termin ein gesundes, 2500 g schweres Kind geboren. Sie war als einzige der verstorbenen Patienten verheiratet gewesen.

Tuberkulose war in 2 Fällen komplizierend beteiligt. Bei Fall 6 erfolgte der Tod an dieser Krankheit, bei Fall 5 wurde ein spezifischer Primärkomplex in aktiver Form zufälligerweise bei der Sektion gefunden.

Retinopathie war in 5 Fällen als häufigste Angiopathie vorhanden, in 4 Fällen liess sich klinisch eine Hypertonie feststellen. Die diabetische Nierenkrankheit war in 4 Fällen manifest. Bei Patient 12 war klinisch und autoptisch erst das nephrotische Stadium der Krankheit erkennbar, währenddem bei den Patienten 7, 11 und 13 ein vollausgebildetes *Kimmelstiel-Wilson-Syndrom* bestanden hatte.

Aufschlussreich mag ein Ausblick auf die soziale Situation der verstorbenen Patienten sein. Alle 13 Patienten lebten in wirtschaftlich bescheidenen Verhältnissen, d. h. 7 stammten aus Familien von Arbeitern und 6 aus Familien von einfachen Angestellten. Neben der Bequemlichkeit, z. B. an der im Kindesalter zweckmässigen freien Diät festzuhalten, werden also auch finanzielle Gründe an diesem Entschluss beteiligt gewesen sein.

Als Beispiel für das Auftreten von Komplikationen in einem frühen Zeitpunkt möchten wir die Katamnese von Fall 4 mit *Mauriac-Syndrom* ausführlich schildern.

Knabe M. H., geb. 10. 8. 38, Syndrome de Mauriac.

Das Kind wird im Juni 1943 zum erstenmal ins Ksp. B. eingewiesen wegen Verdacht auf Appendicitis perforativa mit generalisierter Peritonitis. Die Untersuchung deckt ein Coma hyperglycaemicum mit einem Blutzuckerwert von 520 mg% auf. Alter bei Beginn des D. m.: 4^{10/12} Jahre.) Der Knabe stammt aus einer Fa-

milie ohne Diabetesheredität. Während des Spitalaufenthaltes erholt sich das Kind vom Coma. Der Diabetes wird mit 8 E PZI eingestellt, und es wird eine Kost mit ca. 50 g Eiweiss, 45 g Fett, 170 g Kohlenhydrate gegeben. Im Laufe des Jahres 1943 kommt der Knabe noch 2 weitere Male ins Ksp.B. — das erste Mal im August mit einem hypoglykämischen Coma. Es wird deshalb die Dosierung von PZI auf 4 E pro die herabgesetzt. Im Oktober 1943 erfolgt der Eintritt wegen diabetischem Praecoma. Während dieser Hospitalisation macht der Knabe einen Scharlach durch, der komplikationslos heilt. Im August 1945 wird wegen fortwährender Neigung zu Hypoglykämien das Depotpräparat abgesetzt. Man verabreicht nun Iloglandol (16 E morgens, 12 E abends). Gleichzeitig gibt man reichlicher Kohlenhydrate (ca. 220 g).

Mit einem Spritzenabszess am rechten Oberschenkel tritt das Kind im Januar 1950 erneut in das Ksp.B. ein. Der kleine Patient wird dabei wie folgt geschildert: Für sein Alter von 11⁵/₁₂ Jahren auffallend kleiner Knabe vom Typus pausbäckiger Zwerg. Die Körperlänge beträgt 114 cm, das Gewicht 24,5 kg. Psychisch ist das Kind altersgemäss entwickelt. Die Nasenwurzel ist breit und eingezogen. Die Extremitäten scheinen im Verhältnis zum Rumpf schlank. Es handelt sich also um einen proportionierten Zwergwuchs mit Fettansammlung im Gesicht und am Rumpf. Das Abdomen ist kugelig gewölbt. Die Leber reicht bis zum Nabel. Ihre Konsistenz ist hart, die Oberfläche glatt. Das Genitale ist leicht hypoplastisch. Die Knochenkerne der Handwurzelknochen zeigen einen Wachstumsrückstand von 3 Jahren. Die übrigen Organe erscheinen bei der klinischen Untersuchung normal. Aus der Trias: D.m., Lebervergrösserung, Kleinwuchs wird auf das *Syndrome de Mauriac* geschlossen.

Die Laboruntersuchungen in diesem Zeitpunkt zeigen die folgenden Resultate: Hb 84 %, Ec 3,9 Mill., 3800 Lc mit 5,5 % Stabk., 31 % Segmentk., 1,5 % Eosinoph., 0,5 % Basoph., 3 % Monoc., 57,5 % Lymphoc., 0,5 % Plasmaz. Urinbefund: Zucker 0,4 %, Aceton negativ, Urobilinogen neg., Sediment normal. Das Serumcholesterin ist mit 214 mg % normal. Die Bluteiweisswerte (Gesamteiweiss 6,64 g %, Albumin 4,5 g %, Globulin 2,9 g %) sowie die normale Weltmannkurve und Takatareaktion lassen keinen hepatozellulären Schaden erkennen.

Die Hepatomegalie wird mit Methiscol behandelt (3mal täglich 1 Kapsel).

Die Leber verkleinert sich soweit, dass sie nach 8 Wochen noch um 2 Querfinger den Rippenbogen überragt. Während 4 Wochen wird eine Antuitrinkur (3mal 1 Ampulle pro Woche) durchgeführt. Der Knabe wächst dabei 1 cm. Entlassung im April 1950. Der Diabetes erfordert 44 E PZI bei freier Diät.

Im September 1950 tritt der Junge zur Kontrolle wieder in die Klinik ein. Der allgemeine Habitus ist unverändert. Jedoch hat die Leber wieder stark an Grösse zugenommen. Sie steht mit dem unteren Rand 4 QF unterhalb des Rippenbogens. Die Laborbefunde zeigen ausser einer Zunahme des Cholesterinwertes auf 260 mg % keine wesentliche Veränderung. Die Behandlung mit Methiscol

und Antuitrin wird in gleicher Art durchgeführt wie im Frühjahr 1950. Ein Wachstumserfolg durch das HVL-Hormon lässt sich dieses Mal nicht feststellen. Jedoch kommt es wieder zu einer Remission der Hepatomegalie. Nach 6 Wochen Behandlungsdauer lässt sich der untere Leberrand nicht mehr tasten. Während des Klinikaufenthaltes werden zunehmend hypoglykämische Schocks beobachtet —, wohl wegen einer zunehmenden Insuffizienz der Leberzellen. Um den metabolischen Effekt des Insulins voll zu erhalten (d.h. die Neogenese von Fett möglichst zu behindern), wird die Dosis von PZI mit 48 E praktisch unverändert belassen.

Am 31.5.1951 kommt der Knabe zu Hause wegen diabetischem Coma ad exitum — im Anschluss an eine febrile Bronchitis. Er wurde 12^{10/12} Jahre alt, bei einer Krankheitsdauer von 7^{4/12} Jahren. Die Sektion (621/51, Prof. Roulet) bestätigt die klinische Diagnose: D.m. mit Mauriac-Syndrom: diabetischer Infantilismus. Diffuse Verfettung und Hyperplasie der Leber. Hyperplasie der Nieren. Starke Dilatation der Harnblase. Terminale Erschlaffung des Herzens, besonders des rechten. Schweres akutes Lungenödem mit Hypostase. Da die Sektion erst am folgenden Tag nach dem Exitus vorgenommen wurde, sind die mikroskopischen Befunde uncharakteristisch.

Klinisch und autoptisch wurden keine vaskulären Komplikationen festgestellt: keine Albuminurie, Blutdruck 95/65 mm Hg, Augenfundus normal.

Der Verlauf der körperlichen Entwicklung lässt sich gut an Hand von Längen- und Gewichtszahlen verfolgen. Es werden die Abweichungen gegenüber dem Sollwert angegeben:

Alter	Länge	Gewicht
4 ^{10/12} Jahre	— 6 cm	— 2,0 kg
5 ^{8/12} »	— 6 cm	— 3,8 kg
6 »	— 10 cm	— 3,1 kg
7 »	— 13 cm	+ 2,9 kg
11 ^{5/12} »	— 25 cm	+ 4,5 kg
12 ^{2/12} »	— 27 cm	+ 5,1 kg

Epikrise: Fall eines Syndrome de Mauriac. Der D.m. beginnt mit 4^{10/12} Jahren. Das Mauriac-Syndrom wird nach 6^{10/12} Jahren Krankheitsdauer festgestellt. Es handelt sich um einen schlecht überwachten Diabetes. Das Kind stammt aus einem wirtschaftlich armen Milieu (illegitimer Sohn eines Hilfsarbeiters). Der Knabe kommt im Alter von 12^{10/12} Jahren im Coma diabeticum bei Bronchitis ad exitum.

Neben dem Mauriacschen Syndrom werden klinisch und autopsisch keine Diabeteskomplikationen gefunden.

Diskussion der Sterbefälle

In erster Linie überrascht der hohe Anteil von ca. 50 % Coma-Todesfällen. Dazu ist zu bemerken, dass die Fälle 1, 2, 4 zu Hause gestorben sind. Es ist bekannt, dass das diabetische Coma bei der häuslichen Behandlung eine sehr ungünstige Prognose hat. Bei Fall 5 erfolgte der Tod nach Normalisierung der Stoffwechsellage (Blutzucker 110, 190 mg^o/_o) an einer therapieresistenten Kreislaufschwäche in der Medizinischen Klinik. Es ist wahrscheinlich, dass dabei eine klinisch nicht erkannte Primärtuberkulose die toxischen Erscheinungen des Comas verstärkt hat.

Die Todesfälle, die *Fanconi* (9) publiziert hat, weisen ein Verhältnis von 13 Exitus (58 %) an Coma, Infektion, Tbc usw. auf, gegenüber 9 Todesfällen (42 %) an Nephropathie. In unseren Zahlen stehen 3 Todesfällen (27 %) an *Kimmelstiel-Wilson*-Syndrom 8 (73 %) an Coma usw. gegenüber. Dabei wäre wohl, wie oben bemerkt, ein Teil der Comafälle bei rechtzeitiger Hospitalisation und der damit verbundenen adäquaten Therapie zu retten gewesen.

Wie *Fanconi* (9) können wir bestätigen, dass die Nephropathie erst nach einem längeren Krankheitsintervall manifest wird. Bei uns zeigten sich die ersten Symptome des Leidens nach 12—15 Jahren Krankheit, bei *Fanconis* Diabeteskranken schon nach 4—16 Jahren. Es wird also die im gleichen Zeitraum an der Kinderklinik Zürich verabreichte eiweissarme Früchte- und Gemüsediat nicht nur die Frequenz der nephrogenen Todesfälle erhöht haben, sondern auch den Beginn der Erkrankung beschleunigt haben.

Auch in der Mortalitätsstatistik von *Rosenbusch* (8) nimmt die Sterblichkeit an Coma und Infektion (19) gegenüber den Nephropathien (5) einen grossen Anteil ein.

Larsson (17) gibt bei 247 Fällen von klinischem Diabetes, mit einer Dauer bis zu 15 Jahren, eine Mortalität von 7 % an. Bei unseren Patienten, die gleichermassen mit freier Diät lebten, sind es 20 %. In *Larssons* Statistik weist die Sterblichkeit an Coma 16 Fälle (84 %) gegenüber 3 (16 %) an vaskulären Nierenkomplikationen auf.

Man sieht eindeutig, dass entgegen den Erwartungen, wie man sie nach den Zahlen der Bostoner Klinik (2) hegen konnte, die Todesquote an akuten Zwischenfällen des D. m. noch im-

Tabelle 2

22 Fälle von juvenilem Diabetes mellitus mit 7—26½ Jahren Krankheitsdauer

Nummer	Name	Geschlecht	Alter im Zeitpunkt der Kontrolle	Krankheitsdauer	Beruf. Behinderung letzte 5 Jahre	10 Cigaretten	Insulin/Anzahl Injektionen
1	M. V.	♂	9½ Jahre	7 Jahre			DiI 32 E/2
2	D. R.	♂	17½ »	7 ³ / ₁₂ »			PZI 0—12 E/1
3	F. M.	♂	23½ »	7 ⁷ / ₁₂ »			PZI 60 E/1
4	E. H.	♂	22 »	9 »		+	NPHI 60 E/1
5	B. E.	♂	15½ »	9 ⁴ / ₁₂ »			PZI 40 E/1
6	Stu. P.	♂	12½ »	9 ⁴ / ₁₂ »	verschiedene In- fekte seit 1 Jahr		PZI 50 E/2
7	F. E.	♂	16½ »	10 ⁷ / ₁₂ »			ultralente I 50
8	P. R.	♂	21 »	11 »		+	PZI 60 E/2
9	B. J.	♂	12 »	11 ¹ / ₁₂ »			PZI 44 E/1
10	St. P.	♂	17½ »	11 ⁴ / ₁₂ »	TB seit 1 Jahr		PZI 70 E/1
11	B. F.	♂	22 »	12 ³ / ₁₂ »			NPHI 40 E/1
12	L. R.	♂	16½ »	12 ⁵ / ₁₂ »			alt I 54 E/2
13	S. W.	♂	24 »	12 ⁵ / ₁₂ »		+	Globin 40 E/1
14	S. E.	♂	17 »	13 »			NPHI 26 E/2
15	L. H.	♂	18 »	14 »			PZI 68 E/2
16	S. A.	♂	22½ »	15 ⁷ / ₁₂ »			PZI 50 E/2
17	P. F.	♂	27½ »	17 ² / ₁₂ »		+	PZI } 90 E/1
18	H. G.	♂	29 »	18 »		+	alt I }
19	H. P.	♂	26 »	20 »	Amaurose seit 2 Jahren	+	PZI 54 E/1
20	M. P.	♂	31½ »	20 ⁵ / ₁₂ »			NPHI 56 E/2
21	Sch. P.	♂	26 »	23 »			PZI 80 E/1
22	M. W.	♂	32 »	27 ⁸ / ₁₂ »	Amaurose seit 7 Jahren	+	DiI 44 E/2

Tabelle 2

22 Fälle von juvenilem Diabetes mellitus mit 7—26½ Jahren Krankheitsdauer

freie Kost: + Standarddiät: —	Gewicht Diff. zu Sollwert	kg	ärztl. Kontrollen pro Jahr	Anzahl der Comata hypo- u. hypergl.	tägliche Urin-Kontrolle	B. D.	Retinopathie	Erythrocyt- und Albuminurie	andere Komplikationen
±	— 4	kg	8	6		110/85			
+	— 1	kg	1	0		120/85			
+	+ 1½	kg	1	0		?			
+	+ 1	kg	26	3		110/70	+		
+	— 6	kg	2	0		130/90	+		
+	— 1½	kg	8	1	+	125/75	+		chron. rez. Cysti- tis und Angina
+	+ 2½	kg	26	1		120/80		A +	
+	0	kg	26	4		150/95		A ++	2 Aborte: mens IV
+	— 3	kg	4	2		110/75		E +	mens VII
+	+ 3	kg	12	0		125/90			TBC pulm. caver- nosa
—	0	kg	4	0		110/80			
+	— 1	kg	4	1	+	130/85			
+	— 2	kg	12	3		130/80		E +	
+	+ 7	kg	2	7		125/75			
—	0	kg	2	0	+	110/80			
+	— 4	kg	4	1	+	125/85			
+	+ 2	kg	12	1		135/90	+	E A +	Folliculitis am Stamm
+	— 8	kg	4	2		?	?		
+	— 4	kg	12	9		150/110	+++	A ++	
+	— 5	kg	12	1		130/90	++		Claudicatio intermittens
+	— 6	kg	12	2					
+	+ 1	kg	12	2		115/80	+	A +	
						130/80	+++		Cystitis chronica, Folliculitis

mer erstaunlich hoch ist. Umgekehrt nimmt mit steigender Krankheitsdauer die Wahrscheinlichkeit von vaskulären Diabetesfolgen rasch zu.

Uebrige Fälle

Wir haben die Fälle von 22 Patienten der Behandlungsserie 1936—1950 des Ksp. B. näher überprüft (Tabelle 2). Wir verschafften uns Rechenschaft vom Status praesens dieser Kranken im Hinblick auf das Vorhandensein und die Häufigkeit von Komplikationen. Die notwendigen Angaben erhielten wir durch einen ausführlichen Fragebogen, klinische Akten und durch Mitteilungen der Hausärzte. Acht Patienten haben wir selbst eingehend untersuchen können*.

Es handelt sich um 3 noch im Kindesalter stehende Patienten und 19 Jugendliche und junge Erwachsene.

Sieben Kranke sind weiblichen und 15 männlichen Geschlechts. Der D. m. hat im Zeitpunkt der Kontrolle 7—27¹/₂ Jahre gedauert, durchschnittlich 12¹/₂ Jahre (< 10 Jahre 6, 10—15 Jahre: 4, 15—20 Jahre: 4, 20—25 Jahre: 1, > 25 Jahre: 1 Patient).

Diät und Insulinmedikation

Von unseren 22 Patienten haben sich 19 nach einer freien Diät ernährt. 17 davon haben sich bemüht, die Menge der Kohlenhydrate durch Vermeiden oder Einschränkung entsprechender Speisen zu erniedrigen. An Hand eines quantitativen Speisezettels berechneten wir die Kohlenhydratmengen, die pro Tag konsumiert wurden. Wir kommen dabei auf Tageswerte zwischen 130 und 300 g Kohlenhydrate. Im Mittel wird eine Menge von 180 g konsumiert. In Wirklichkeit dürfte dieser Wert zu niedrig angegeben worden sein, entspricht er doch ungefähr den Mengen, die die übrigen 3 Patienten innerhalb ihrer Diabetesstandardkost zugeteilt erhalten. 21 Patienten benötigen regelmässig und 1 Patient temporär Insulin. 19 sind auf Depotinsulin eingestellt, je 1 teilweise und 1 vollständig auf Alt-Insulin. Die Tagesdosen der einzelnen Leute variieren zwischen 6 und 90 E, mit durchschnittlich 51 E.

* An dieser Stelle möchten wir Fräulein Dr. I. Melchior von der Ophthalmologischen Poliklinik Basel für die Vornahme der Augenuntersuchungen herzlich danken.

Pauli (24), der eine analoge Gruppe von 20 jungen Diabetikern untersucht hat, fand bei seinen Recherchen ebenfalls nur 2, die sich quantitativ an eine strenge Diät hielten. Er hat den Kohlenhydratkonsum seiner Patienten zwischen 130 und 245 g im Tage berechnet. Zu bemerken ist, dass die Patienten jener Untersuchung ursprünglich alle auf eine quantitativ vorgeschriebene Kost eingestellt worden sind.

Allgemeiner Zustand

Vier Patienten haben durch Komplikationen, die direkt oder indirekt mit dem D. m. in Zusammenhang stehen, ihre Arbeit in den letzten 5 Jahren zeitweise oder völlig aussetzen müssen. Zwei dieser Leute sind erblindet, 1 liegt wegen Tbc in einer Heilstätte, 1 12 $\frac{1}{2}$ jähriger Schüler hat den Schulbesuch wegen recidivierenden Anginen und Harnwegsinfektion während längerer Zeit unterbrechen müssen. Die übrigen Kranken sind normal arbeits- resp. erwerbsfähig.

Interessant ist es, die körperliche Entwicklung bei freier Kost zu beachten. Wir haben die Abweichungen des Sollwertes Körpergewicht/Körpergröße resp. Alter zusammengestellt. Elf Patienten weisen ein Körpergewicht innerhalb des Sollwertes ± 2 kg auf. Acht haben ein Mindergewicht bis zu 8 kg, und nur 2 zeigen ein Mehrgewicht von 3 und 7 kg. Die Körperlängen der erwachsenen Patienten liegen zwischen 150 und 182 cm. Eine allgemeine Neigung zu Fettsucht, wie sie bei älteren Diabetikern häufig zu sehen ist, tritt demnach auch unter einer liberalen Kostform bei unseren Patienten nicht auf.

Diabeteskontrolle

Um uns ein Bild von der Ueberwachung der Krankheit zu machen, haben wir uns einesteils nach der Häufigkeit von hypo- und hyperglykämischem Coma, anderseits nach der Frequenz ärztlicher Konsultationen erkundigt. Ferner haben wir ausfindig gemacht, wie viele Patienten nach dem Postulat Joslins (15) täglich persönlich eine Zuckerkontrolle des Urins vornehmen.

Nur 6 Kranke haben noch nie einen komatösen Zustand durchgemacht. Alle übrigen erlebten 1—9mal ein Coma. Es hat sich gezeigt, dass die subjektiven Angaben von unseren jungen Kranken i. a. nicht zuverlässig sind. Nach den Krankengeschichten sind die Comata häufiger aufgetreten, als es

die Diabetiker mitteilen. Noch unzuverlässiger sind die katanestischen Angaben, wenn es sich darum handelt, hyper- von hypoglykämischen Komplikationen zu unterscheiden.

Zehn Kranke gehen alle Monate resp. alle 2 Wochen in ärztliche Kontrolle. Dazu ist zu sagen, dass der Arzt häufiger aufgesucht wird, nachdem schon Komplikationen eingetreten sind.

Eine regelmässige Urinkontrolle, mit entsprechender Anpassung der Insulindosis, wird von 4 Leuten vorgenommen. Weitere 4 regulieren sinngemäss die Anzahl der Insulin-einheiten nach subjektiven Empfindungen, wie Hunger- und Durstgefühl, bei banalen Infekten und bei vermehrter Muskelarbeit.

Nach dem Maßstab amerikanischer Autoren handelt es sich bei unseren Kranken um schlecht überwachte Diabetiker (16). Denn schon ein einmaliges Coma bedeutet nach den Gepflogenheiten der Amerikaner ein Indiz für die ungenügende Kontrolle.

Spätkomplikationen

1. Die Retinopathie

Die diabetische Retinopathie stellt bei unseren Patienten die häufigste Komplikation und im Endstadium der Erblindung die für den Patienten schwerste Folge dar.

Wir konnten sie in ihrer leichtesten Form erstmals nach einer Krankheitsdauer von 9 Jahren beobachten. Sie ist in diesem frühen Krankheitsstadium vorhanden, ohne dass gleichzeitig andere Gefäßsymptome sich zeigen müssen. Auf unserer Tabelle 2 haben wir die Retinopathien in 3 Grade eingeteilt, die auch funktionelle Aussagen treffen:

- + Mikroaneurysmen, Punktblutungen;
- ++ ausgedehnte Blutungen, kleinere Degenerationsherde;
- +++ Retinitis proliferans mit starker Visusverminderung.

Total konnten wir 8 Retinopathien (35 %) aller Grade sehen. Es handelt sich um 5 leichteren, 1 mittleren und 2 schweren Grades. In 4 Fällen, nach mehr als 17 Jahren Dauer des D.m., ist sie kombiniert mit anderen Angiopathien: in einem Fall mit Claudicatio intermittens, in 3 Fällen mit einer Nierenschädigung, davon in 1 Fall mit Hypertonie.

Die deletäre Entwicklung der diabetischen Augenkomplikationen lässt sich am folgenden Fall, unserem Patienten mit der längsten Diabetesdauer, eindrücklich verfolgen:

Fall M. W., m., 32 Jahre alt, Beginn des D. m. mit 4⁸/₁₂ Jahren.

Der Patient stammt aus einer Familie, in der keine Vorfahren mit Zuckerkrankheit bekannt sind. Aber der Zwillingsbruder leidet ebenfalls an einem D. m.

Die Krankheit beginnt 1929 mit einem Coma diabeticum.

Von 1929—1944 ist der Patient 5mal im Ksp. B. zur Einstellung hospitalisiert. Ein Coma tritt während dieser Periode nur einmal, 1932, auf. Der Patient kann die öffentlichen Schulen besuchen, und er beendet erfolgreich eine Lehre als Mechaniker.

Seit 1941 steht der Mann in Kontrolle der Augenpoliklinik Basel. 1948 tritt eine schwere Glaskörperblutung links auf, nach deren Resorption der Patient wieder in seinem Beruf arbeiten kann. Im gleichen Zeitpunkt wird auch ein Cataracta subcapsularis diagnostiziert. 1950 macht der Patient eine Pleuropneumonie durch, die ohne Residuen ausheilt. In diesem Jahr verhindern die Visusverluste die Berufsausübung als Mechaniker. 1952 und 1953 versucht man, den Patienten auf eine restringierte Diät von 160 g KH und 2 Injektionen Di-Insulin von 30 und 26 E zu setzen. Zu Hause erfolgt die Ernährung wieder nach freier Kost. Ausser den Augenveränderungen lässt sich 1953 eine Gastritis acuta und eine Coli-Cystitis feststellen. 1956 macht der Patient ein hypoglykämisches Coma durch. Der Visus hat sich unterdessen progredient verschlechtert: linkes Auge amaurotisch mit weiter, starrer Pupille, beim rechten Auge ist Hell-Dunkel-Empfindung noch vorhanden, und Umrisse grosser Gegenstände können noch erkannt werden. Ende 1956 tritt heftiger Schmerz im erblindeten linken Auge auf, der durch ein sekundäres Glaukom bedingt ist.

1957, nach einer Krankheitsdauer von 27¹/₂ Jahren Diabetes ergibt sich folgender *Status praesens*:

Optimistisch gestimmter, kleinwüchsiger Mann (152 cm gross, 52,4 kg schwer).

Augen: praktisch totale Blindheit (links: Amaurose, rechts: Fingerzählen 50 cm). Nierenfunktion: normal (Kreatin clearance: Glomerulusfiltrat 109 ml/min, Harnstoff 30 mg⁰/₀, RR: 130/80 mm Hg). Periphere Gefässe: o. B. Herz: normales EKG.

Folliculitis am Rücken, chronische Cystitis.

DiabetesEinstellung: 44 E Di-Insulin bei freier Diät mit eingeschränkter Kohlenhydratzufuhr.

Epikrise: Fall eines 32jährigen Mannes, der seit 27¹/₂ Jahren an D. m. leidet. Behandlung mit Insulin und freier Kost. Schwere diabetische Retinopathie, nach 19 Jahren Krankheitsdauer aufgetreten, progredient bis zur Erblindung. Keine weiteren Angiopathien.

Nephropathie

Von 22 überprüften Diabetikern stellten wir bei 7 (31 %) Symptome einer Nierenschädigung fest. Die erste persistie-

rende Albuminurie ist nach $10\frac{1}{2}$ Jahren Krankheitsdauer aufgetreten. Das volle Krankheitsbild des *Kimmelstiel-Wilson-Syndroms* mit Albuminurie, Zylindrurie, Hypertonie und Oedemen ist in Kombination mit einer schweren Retinopathie nur bei einem Patienten im 20. Krankheitsjahr vorhanden. Bei den übrigen Patienten ist das prä nephrotische bzw. nephrotische Stadium entweder isoliert oder in 2 Fällen mit einer leichteren diabetischen Retinopathie nachzuweisen. Falls wir als Grenzwert für eine Hypertonie nach *Larsson* (17) 140/90 mm Hg festsetzen, so finden wir 2 Hypertonien bei unseren Kranken. Bei beiden befindet sich die Nephropathie in einem fortgeschrittenen Stadium. In einem Fall war erstmals bei einer Gravidität konstant Eiweiss im Urin vorhanden. Ebenso entwickelte sich die Hypertonie während der Schwangerschaft. Die Symptome blieben auch nach dem Partus praematurus bestehen. Beim 2. Fall handelt es sich um das oben erwähnte *Kimmelstiel-Wilson-Syndrom*. *Rosenbusch* (8) beschreibt, dass die Hypertonie bei jugendlichen Patienten erst relativ spät im Verlaufe der diabetischen Nierenkrankheit auftritt; d. h. erst nachdem eine ausgedehnte Glomerulosklerose sich ausgebildet hat. Danach lässt die dazugetretene Hypertonie in den beiden Fällen schon eine schlechte Prognose stellen.

Zur Diagnostik der diabetischen Nephropathie

Im allgemeinen wird als erstes Symptom der Nephropathie die konstante Albuminurie angesehen. Wir haben 8 subjektiv gesunde

Tabelle 3

Name	Krankheitsdauer:	Addis-Count				Blutbild	
		E	Zylinder	Ec.	Lc + Epithelien	H	Ec. (M)
F. E. ♂ (Kontrollfall)	$10\frac{7}{12}$ Jahre	Spur	—	50 000	50 000	102 %	5,4
Höchstwerte für Normale (Kinder):			10 000	600 000	1 000 000		
B. J. ♂	$11\frac{1}{12}$ Jahre	—	—	825 000	1 350 000	97 %	4,4
S. W. ♂	$12\frac{9}{12}$ Jahre	Spur	—	750 000	600 000	105 %	5,0
P. F. ♂	$17\frac{2}{12}$ Jahre	Spur	—	740 000	4 347 500	102 %	4,4

Diabetiker daraufhin untersucht, ob sich eine Nierenschädigung mit oder ohne Albuminurie an Hand einer quantitativen Auswertung des Urinsediments (Addis-Count), der Elektrophorese, der Harnstoff- und Cholesterinkonzentration und des roten Blutbildes feststellen lässt. Die 3 Patienten mit einem pathologischen Addis-Count sind in Tabelle 3 zusammen mit einem Kontrollfall dargestellt. Rosenbusch (8) bezeichnet die einmal aufgetretenen Erythrocyturie als Signum mali ominis für die Entwicklung der Nephropathie. Danowski (25) gibt an, dass als erstes Symptom eines diabetischen Nierensyndroms häufig eine Glomerulonephritis vorhanden sei. Bei unseren 3 Fällen lassen sich Insuffizienzzeichen auch an Hand von Harnstoff- und Elektrophoresewerte nachweisen. Hb und Erythrocytenzahl sind noch absolut normal.

Weitere Komplikationen

Bei einem Mann mit einer Diabetesdauer von 20⁵/₁₂ Jahren konnten wir eine Claudicatio intermittens, die nach 4—5 km Marschstrecke auftritt, eruieren. Weitere Fälle von Durchblutungsstörungen der Extremitäten fanden wir nicht. Ein Mann leidet an Tuberkulose, 2 Patienten haben chronische Harnweginfekte. Bei einer 21jährigen Patientin sind 2 Fehlgeburten nach 4 und 7 Monaten eingetreten. Stenokardische Beschwerden sind in keinem Fall bekannt. Ebenso litt im Zeitpunkt der Kontrolle kein Patient an einer Neuritis.

Diskussion der Komplikationen

Zusammenfassend stellen wir fest, dass 17 (48 %) der 35 überprüfbaren jugendlichen Diabetiker vaskuläre Spätschädigungen aufweisen.

Tabelle 3

Serumwerte		Elektrophorese				
Cholesterin mg %	Harnstoff mg %	Albumin %	α_1	α_2	β	γ
194	33	19	2,5	9,4	13,0	14,1
		55—65	3,5—5,5	6,5—9,5	11—15	11—15
184	52,5	66,5	3,2	6,9	13,0	10,4
194	51	58	4,0	11,5	10,3	16,2
123	33	60	5,5	8,9	10,6	15

Als häufigste Komplikation ist die diabetische Retinopathie bei 13 Patienten (36 %) vorhanden. Fast ebenso häufig sind die Nephropathien mit 11 Fällen (31 %). Demgegenüber nehmen die chronischen infektiösen Komplikationen mit 2 Harnwegsinfekten mit 3 Tuberkulosen (14 %) einen kleinen Anteil ein.

Kein Patient, der über 20 Jahre einen D. m. hat, ist von schweren Folgeerkrankungen verschont geblieben. *Constam* (2) hat bei 103 Fällen nach 20 Krankheitsjahren nur $\frac{1}{5}$ frei von Spätkomplikationen gefunden. *Wilson* (14) stellt 2 Patientengruppen, eine mit freier Diät und unzureichender Kontrolle einer 2. Gruppe mit Standardkost und guter Kontrolle gegenüber. Nach 20 Jahren D. m. waren nur 7 % der 1. Gruppe praktisch komplikationsfrei, gegenüber 41 % der 2. Gruppe. *Larsson* (17) hat 247 Fälle publiziert, die in bezug auf Alter, Ernährung und Krankheitsdauer unserer Untersuchungsgruppe einigermassen entsprechen. Bei diesen haben 76 % eine Retinopathie, 15,6 % Albuminurie (ohne schwere Nephropathien). Gefäßerkrankungen an den unteren Extremitäten sind bei seinen Patienten in 14,3 % vorhanden. Unter den Leuten, die mehr als 15 Jahre an D. m. leiden, beträgt die Zahl der Nephropathien den doppelten Wert (30,3 %).

Aufschlussreich ist es, alle diese Zahlen mit dem möglichen Optimum zu vergleichen, wie *Joslin* (15) es wohl am eindrücklichsten bekanntgegeben hat. Es handelt sich um die 23 Träger der Quarter Century Victory Medal. Diese Auszeichnung wird durch eine amerikanische Lebensversicherungsgesellschaft an Diabetiker verliehen, die während 25 Jahren frei von vaskulären Spätkomplikationen geblieben sind. Auch *Joslin* gesteht allerdings, dass es sich dabei nicht um eine zufällige Auswahl von Patienten handelt, sondern er schildert diese Diabetiker: "...they lived in unusually favorable homes..." Doch auch *Constam* (2) konnte bei 14 jungen, ärztlich gut kontrollierten Diabetikern, bei denen die Krankheit vor dem 20. Lebensjahr begonnen hat, nach 20 Jahren Dauer des D. m., 9 ohne Komplikationen finden.

Damit auch wir solche Resultate erreichen, ist es notwendig, dass die kontinuierliche Ueberwachung — auch nach der Pubertät — bei unseren Patienten verbessert wird. Insbesondere sollte die Aufklärung der Eltern und der jungen Patienten über die früh und spät auftretenden Komplikations-

möglichkeiten in einer psychologisch geschickten Form intensiviert werden. Denn nur so kann in Verbindung mit den jeweils besten Ernährungsmethoden und entsprechender Insulinanpassung die erwünschte gute Prognose erreicht werden.

Zusammenfassung

1. Die Lebenserwartung diabetischer Kinder hat sich seit der Einführung des Insulins gebessert. In der Vorinsulinzeit hatte ein zuckerkrankes Kind unter 10 Jahren eine Lebenserwartung von 1,3 Jahren, gegenüber jetzt 18,8 Jahren (*Lawrence*).

2. Die Frühsterblichkeit an Coma und Infekten hat abgenommen. Dagegen sind die Spättodesfälle an vaskulären Komplikationen häufiger geworden.

3. Mit dem Begriff «long term diabetic syndrome» hat *Lundbaek* die diabetischen Angiopathien als eine Einheit von Veränderungen an Augen, Nieren, Herz und unteren Extremitäten definiert. Sie treten nach einem Intervall von mehr als 8 Jahren seit Krankheitsbeginn auf.

4. Tierversuche und klinische Untersuchungen lassen vermuten, dass Dysregulationen des NNR-Systems die Ausbildung der Gefässkrankheit begünstigen. Es scheint, dass Kranke unter guter Kontrolle weniger häufig oder in späterem Krankheitsalter vaskuläre Schäden aufweisen. *Joslin* versteht unter guter Kontrolle: Kein Coma während des Krankheitsverlaufes, tägliche Urinkontrollen auf Zucker durch den Patienten, Insulineinstellung bei quantitativ und qualitativ streng berechneter Diät (für Erwachsene ca. 200 g Kohlenhydrate/Tag). *Larsson* und *Muri* glauben, dass bei freier Diät mit weniger intensiver Kontrolle die Spätkrankheit nicht häufiger auftritt als bei der Behandlung nach *Joslin*.

5. Am Basler Kinderspital wurden 45 Kinder, die 1936 bis 1950 in Behandlung wegen D. m. standen, nach einer Krankheitsdauer von $1\frac{4}{12}$ — $27\frac{6}{12}$ Jahren, nachkontrolliert. Alle diese Patienten sind mit Insulin und freier Kost behandelt worden. Wir verstehen unter freier Kost eine gemischte, nicht abgewogene Normalnahrung unter Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr in Form von Süßigkeiten. Von diesen 45 Patienten sind 13 gestorben, 10 konnten nicht überprüft werden, die rest-

lichen 22 wurden nach mehr als 7 Jahren Krankheitsdauer untersucht.

6. Alle 13 Todesfälle stehen in Zusammenhang mit dem D. m. (6 Coma diabeticum, 3 *Kimmelstiel-Wilson-Syndrom*, 1 Lungen-Tbc, 1 Coma hepaticum bei Serumhepatitis, 2 Todesursachen nicht eindeutig feststellbar).

Eine Häufung von Todesfällen an Coma liegt bei den jüngeren Patienten, zugleich bei denen mit kürzerer Diabetesdauer. Das diabetische Spätsyndrom ist bei allen 5 Patienten, die nach mehr als 12 Krankheitsjahren starben, manifest geworden (5 Retinopathien, 4 Nephropathien, 4 Hypertonien). Ein Patient mit Exitus an Coma diabeticum hatte an einem Syndrome de *Mauriac* gelitten.

7. 22 überlebende Patienten wurden nach 7—27½ Jahren Dauer des D. m. untersucht. (durchschnittlich 12½ Jahre Krankheitsdauer).

19 Patienten dieser Gruppe ernährten sich weiterhin nach einer freien Diät. Es leben also nach den Forderungen *Joslins* die Patienten unserer Untersuchungsreihe unter schlechter Kontrolle; denn nur 6 haben noch nie einen comatösen Zustand erlebt, und nur 4 kontrollieren täglich den Urin.

8. Als häufigste Komplikation stellen wir bei den 22 überlebenden Patienten 8 Fälle von Retinopathie fest. Alle Retinopathien betreffen Kranke mit mehr als 9 Jahren Diabetesdauer.

Sieben Diabetiker weisen Nierenschäden auf, von konstanter Albuminurie bis zum vollen *Kimmelstiel-Wilson-Syndrom*. Zwei Nephropathien dieser Gruppe sind mit Hypertonie kombiniert. Weitere Komplikationen sind: 1 Claudicatio intermittens, 1 Tuberkulose, 2 chronische Urinfekte. Eine Patientin hat Fehlgeburten durchgemacht. Kein Fall von Stenokardie oder Neuritis wurde beobachtet.

9. *Joslin* hat gezeigt, dass es möglich ist, Diabetiker über 25 Jahre komplikationsfrei zu halten. Um bei uns ein ebenso gutes Resultat zu erreichen, ist eine bessere Ueberwachung der jugendlichen Diabetiker notwendig. Wahrscheinlich erschwert die freie Diät die wünschenswerte Konstanz in der Diabetes-einstellung. Diese Tatsache verdient besondere Beachtung bei kindlichen Diabetikern, die das Erwachsenenalter erreicht haben.

Résumé

1. L'insuline a donné une vie plus longue aux enfants diabétiques. Avant le traitement à l'insuline un petit diabétique ne pouvait s'attendre à vivre plus de 1,3 an. Actuellement ces malades ont la chance de vivre 18,8 ans en moyenne, dès l'apparition des premiers symptômes de la maladie (*Lawrence*).

2. La mortalité par coma et par complications infectieuses, apparaissant au début de la maladie, a pu être réduite. Mais les cas de complications vasculaires se trouvent maintenant plus fréquemment qu'autrefois.

3. *Lundbaek* a créé le terme de « long term diabetic syndrome ». Ce sont des altérations uniformes des artérioles des yeux, des reins, du cœur et des extrémités basses. Ces altérations ne se manifestent qu'après une durée de plus de 8 ans.

4. Des examens cliniques et expérimentaux laissent soupçonner que des dysrégulations du système surrénalien favorisent l'affection vasculaire. Il semble que les malades bien contrôlés sont moins fréquemment atteints de ces complications. *Joslin* a défini le terme de « bon contrôle » par : pas de coma ; contrôle journalier du sucre dans l'urine ; traitement soigneux à l'insuline et régime alimentaire stricte (environ 200 g d'hydrates de carbone par jour pour les adultes).

D'autre part, *Larsson* et *Muri* croient qu'un régime libre n'entraîne pas plus de complications vasculaires qu'on ne trouve parmi les patients traités selon *Joslin*.

5. Au Basler Kinderspital 45 enfants diabétiques ont été contrôlés après une durée allant de $1\frac{1}{12}$ à $27\frac{6}{12}$ ans. Tous ces patients ont été traités à l'insuline et au régime libre durant les années de 1936—1950. Selon les prescriptions il était permis aux enfants de se nourrir normalement, avec toutefois une restriction des sucreries. Treize de ce groupe sont morts. Avec 10 autres nous avons perdu le contact. Un groupe de 22 patients a pu être examiné.

6. Tous les cas mortels sont dus au diabète ou à ses complications (6 cas de coma diabétique, 3 cas de *Kimmelstiel-Wilson*, 1 cas de tuberculose pulmonaire, 1 cas de coma hépatique, 2 cas non identifiés).

Les décès par coma diabétique sont plus fréquents parmi les patients jeunes. — Ce sont en même temps les cas dont

la maladie ne fut que de date récente. Des complications vasculaires ont été trouvées chez chacun des malades qui a survécu plus de 12 ans du diabète (5 néphropathies, 4 rétinopathies, 4 hypertonies). Un patient qui est mort d'un coma diabétique souffrait d'un syndrome de *Mauriac*.

7. Les 22 patients, qui vivent encore, ont été examinés après 7 à 27 $\frac{1}{2}$ ans de maladie (en moyenne 12 $\frac{1}{2}$ ans du diabète).

Dix-neuf malades de ce groupe se nourrissent d'un régime libre, c'est-à-dire qu'ils vivent sous un mauvais contrôle d'après le postulat de *Joslin*. Il n'y en a que 6 qui n'ont jamais subi de coma et 4 seulement pratiquent l'examen journalier de l'urine.

8. Parmi les survivants la complication la plus fréquente est la rétinopathie (8 cas). Les rétinopathies n'ont pas été manifestes avant 9 ans de diabète.

Sept malades souffrent de néphropathies allant d'une simple albuminurie à un syndrome de *Kimmelstiel-Wilson*. Deux néphropathies sont compliquées d'une hypertension. Les autres complications sont : 1 claudicatio intermittens, 2 infections urinaires chroniques. Une malade a eu des fausses couches. Aucun cas de sténocardie ou de névrite n'a été vu.

9. *Joslin* soigne des malades diabétiques, qui sont restés sans complications pendant une durée de 25 ans. Nous croyons que c'est le succès d'une excellente surveillance médicale. De ce fait, il est de notre devoir de surveiller de la même façon nos petits malades diabétiques. Il est sûrement plus difficile de tenir le malade sous le meilleur contrôle possible, si on lui permet le régime libre. Ce fait mérite une attention toute spéciale chez les diabétiques qui ont atteint l'âge du jeune adulte.

Literaturverzeichnis

1. *Lawrence R. D.*: The Prognosis of Diabetes mellitus. Acta med. scand. 145, 133, 1953.
2. *Constam G. R., Hochstrasser P. und von Sinner F.*: Zur Prognose des Diabetes mellitus. Schweiz. med. Wochenschrift 34, 1233, 1954.
3. *Wernly M.*: Die heutige Auffassung über das Wesen des Diabetes mellitus. Schweiz. med. Wochenschrift 34, 161, 1954.
4. Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Basel, 1955.
5. *Fanconi G., Wallgren A.*: Lehrbuch der Pädiatrie, Basel, 1955.
6. *Becker B.*: Diabetic-Retinopathy. Annals Int. Med. 37, 273, 1952.

7. *Friedenwald J. S.*: Diabetic Retinopathy J. A. M. A. 10, 969, 1952.
8. *Rosenbusch H.*: Prognose und Spätkomplikationen des Diabetes mellitus im Kindesalter. Basel und New York, 1945.
9. *Fanconi A., Botsztejn A. und Cousmine C.*: Nephropathie beim kindlichen Diabetes mellitus. Helvet. Paediatrica Acta 3, 341, 1948.
10. *Poulsen J. E.*: Recovery from Retinopathy in a Case of Diabetes with Simmonds' Disease. Diabetes 1, 7, 1953.
11. *Green D. M., Nelson J. N., Dodds G. A. und Smalley R. E.*: Bilateral adrenalectomy in malignant hypertension and diabetes. J. A. M. A. 144, 439, 1950.
12. *Muri J.*: Diabetic Nephropathy and Retinopathy. Acta med. scand. 149 fasc. III, 211, 1954.
13. *Jokipii S. G.*: Late complications of Diabetes. Ann. med. int. fenn. 42, 185, 1953 in Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde 3/4, 133, 1954.
14. *Wilson J. L., Root H. F., Marble A.*: Controlled versus free diet management of diabetes. J. A. M. A. 16, 1526, 1951.
15. *Joslin E. P.*: Status of living diabetics with onset under forty years of age. J. A. M. A. 3, 209, 1951.
16. *Keiding N. R., Root H. F. und Marble A.*: Importance of Control of Diabetes in Prevention of Vascular Complications. J. A. M. A. 150, 964, 1952.
17. *Larsson Y., Lichtenstein A. und Ploman K. G.*: Degenerative Vascular Complications in Juvenile Diabetes Mellitus treated with «Free Diet». Diabetes 1, 449, 1952.
18. *Meindl R.*: Zur Geschichte der Zuckerharnruhr. Diss., Berlin, 1950.
19. *Stolte K., Kaufmann H. und Schädlich D.*: Med. Klinik 27, 831, 1931.
20. *Lichtenstein A.*: Acta paed. scand. 32, 556, 1944.
21. *Lichtenstein A.*: Arch. Dis. Children 24, 237, 1949.
22. *Joslin E. P.*: The Treatment of Diabetes Mellitus. Philadelphia, 1952.
23. *Söderling B.*: Behandlung der Zuckerkrankheit im Kindesalter ohne Diätereinschränkungen. Acta paediatrica 18, 1, 1935.
24. *Pauli H.*: Entwicklung und Krankheitsverlauf diabetischer Jugendlicher nach der Spitalentlassung. Diss. Zürich, 1953.
25. *Danowski T. S.*: Diabetes Mellitus with Emphasis on Children and Young Adults. Baltimore, 1957.

Herrn Prof. Hottinger und Herrn Dr. Stalder möchte ich für die freundliche Mithilfe während der Arbeit herzlich danken. Den Herren Prof. Gsell, Prof. Rintelen, Prof. Staub und Prof. Werthe-
mann spreche ich für die Ueberlassung von Krankengeschichten und Befunden meinen besten Dank aus.

